

BEEINFLUSSUNG DES PERIPHEREN NORADRENALINSTOFFWECHSELS
BEI GESUNDEN DURCH AMITRIPTYLIN

Manuel Cortellini

Disbui, München

1988



Aus der Psychiatrischen Klinik der Universität München

Vorstand: Professor Dr. H. Hippus

BEEINFLUSSUNG DES PERIPHEREN NORADRENALINSTOFFWECHSELS
BEI GESUNDEN DURCH AMITRIPTYLIN

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnheilkunde
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Manuel Cortellini
aus
Bologna / Italien

München 1988

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. N. Matussek.....

Mitberichterstatter: Prof. Dr. T. Zippus.....

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. W. Lamm.....

Tag der mündlichen Prüfung: 31. Mai 1988.....

Gliederung

	Seite
1. Einleitung	1
1.1 Noradrenalinstoffwechsel und Depression	1
1.1.1 Noradrenalin Synthese und Metabolismus	4
1.1.2 Noradrenalin kinetik	6
1.1.3 Physiologische Funktionen	9
1.2 Antidepressiva und Noradrenalin- stoffwechsel	11
1.3 Fragestellung	15
2. Methoden	17
2.1 Die Versuchspersonen	17
2.2 Untersuchungsablauf	17
2.2.1 Behandlung und Zeitplan	17
2.2.2 Der Noradrenalininfusionstest	18
2.3 Labormethoden	19
2.3.1 Die Bestimmung des Plasmaspiegels von Noradrenalin und Adrenalin	19
2.3.2 Bestimmung des Plasmaspiegels von Amitriptylin und Nortriptylin	19
2.4 Statistische Auswertung	20
3. Ergebnisse	21
3.1 Beschreibung der Versuchspersonen	21
3.1.1 Physiologische Variable und kinetische Größen	21
3.2 Akutwirkung des Antidepressivums	24
3.2.1 Physiologische Variable	24
3.2.2 Noradrenalinstoffwechsel	27

	Seite
3.3 Langanhaltende Wirkungen des Anti-depressivums	29
3.3.1 Physiologische Veränderungen	29
3.3.2 Noradrenalinstoffwechsel	32
3.4 Vergleich akuter und langanhaltender Effekte	34
3.4.1 Physiologische Veränderungen	34
3.4.2 Noradrenalinstoffwechsel	38
3.5 Zusammenhang zwischen Plasmaspiegel und physiologischen Effekten und kinetischen Veränderungen des Noradrenalinstoffwechsels	41
3.6 Behandlungsunabhängige Regulation des Noradrenalinstoffwechsels	45
4. Diskussion	48
4.1 Methodik	48
4.2 Ergebnisse	50
5. Zusammenfassung	55
6. Literatur	57
7. Anhang	65

1. Einleitung

Die "Reserpindepression" wurde früher als Modell für depressive Verstimmungszustände angesehen.

Reserpin bewirkt eine Entleerung der zentralen Noradrenalin-Speicher (59), Imipramin, das erste Antidepressivum, dagegen, hemmt die Wiederaufnahme von Noradrenalin in die Nervenendfasern und soll die Verfügbarkeit von Noradrenalin am Rezeptor erhöhen. Aus diesen Erkenntnissen kam es zur Formulierung der sogenannten "Catecholamin-Hypothese" der endogenen Depressionen (14; 59).

1.1 Noradrenalinstoffwechsel und Depression

Bei früheren Untersuchungen sah man einen Zusammenhang zwischen den Stimmungs- und Gefühlsänderungen und den Änderungen der Verfügbarkeit des Neurotransmitters Noradrenalin im Zentralnervensystem.

Eine später folgende Theorie führte die Depressionen auf einen zentralen Mangel an Serotonin zurück (18). Diese einfache Mangel- und Überschuß-Theorie erwies sich als unzureichend. Die Zeitverzögerung zwischen der akuten pharmakologischen Wirkung und dem therapeutischen Erfolg war auffallend. Überdies sollen auch Medikamente, wie z.B. Iprindol, die keinen Einfluß auf die Aufnahme von Noradrenalin haben, wirksame Antidepressiva sein. Zunehmende Beachtung fanden die Vorgänge an präsynaptischen und postsynaptischen Rezeptoren (66), sowie die Funktion des an noradrenerge Rezeptoren gekoppelten Adenylatcyclasesystems(57).

Auch brachten biochemische Analysen in Plasma, Urin und Liquor widersprüchliche Ergebnisse (8), so daß neue Theorien formuliert wurden und als bedeutende pharmakologische Wirkung der Antidepressiva wurden Veränderungen der Rezeptordichte und Empfindlichkeit angesehen (9; 52; 53; 54; 58; 63; 66; 68; 72).

Eine Formulierung einer allgemein akzeptierten Theorie über die Wirkung der Antidepressiva ist jedoch letzthin noch nicht möglich.

Mit guter Wahrscheinlichkeit kann jedoch festgehalten werden, daß sowohl bei der Entstehung depressiver Verstimmungen, als auch bei therapeutischen Maßnahmen der noradrenergen Erregungsübertragung eine bedeutende Rolle zukommt.

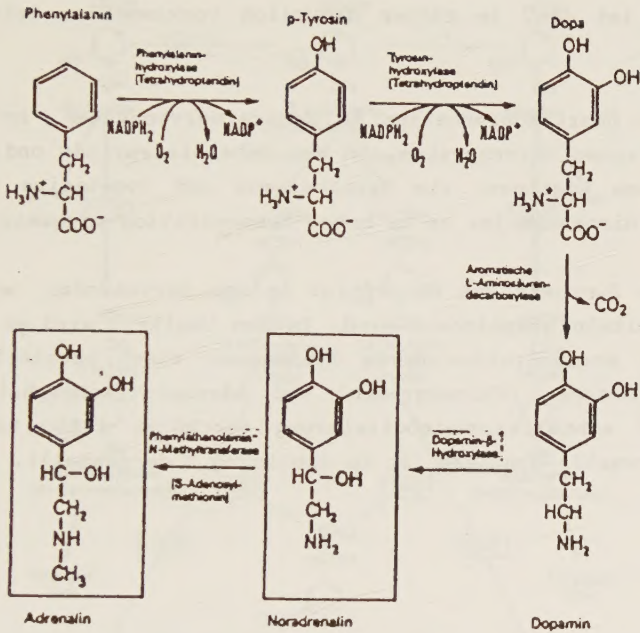


Abb. 1 Biosynthese der Catecholamine

(aus Löffler, Petrides, Weiss, Harper
Physiologische Chemie, Springer Verlag 1979,
S. 622, Abb. 22-9)

1.1.1 Noradrenalin (NA)-Synthese und Metabolismus

NA ist ein, im Körper natürlich vorkommendes Catecholamin.

Als Überträgersubstanz im Zentralnervensystem, im sympathischen Nervensystem, in der Nebennierenrinde und in einigen Regionen, wie Hypothalamus und vegetative Zentren im Hirnstamm ist es in hoher Konzentration nachweisbar.

Die Synthese von NA erfolgt in den Nervenenden, wo es in Vesikeln gespeichert wird. In den Vesikeln wird es in hoher Konzentration durch Bindung an einen speziellen Eiweißkörper (Chromogramin) und Adenosintriphosphat (ATP) vor schneller Metabolisierung geschützt (48). Die Noradrenalin-Synthese ist in Abbildung 1 dargestellt.

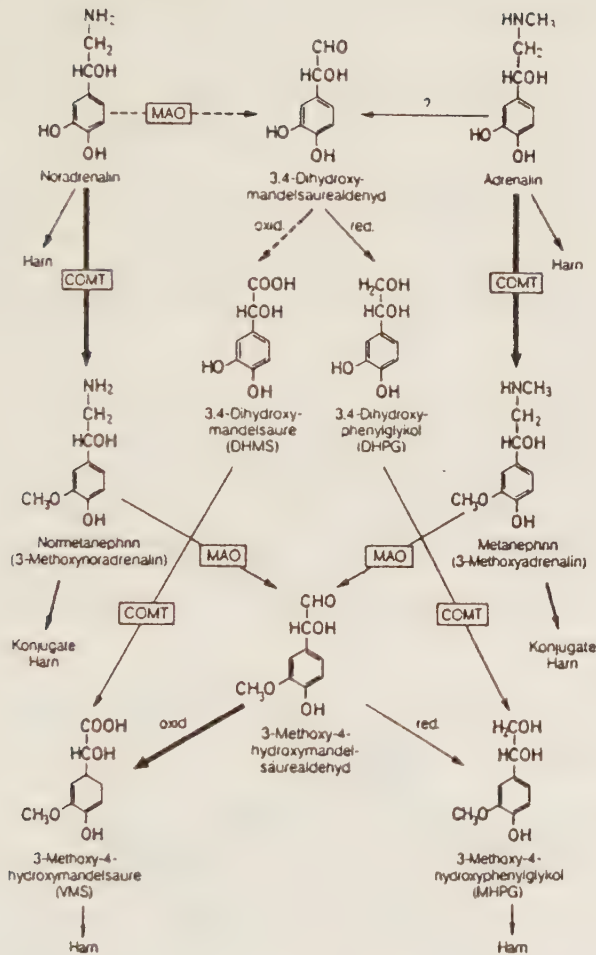


Abb. 2 Metabolisierung von Noradrenalin

(aus Löffler, Petrides, Weiss, Harper
 Physiologische Chemie, Springer Verlag 1979,
 S. 625, Abb. 22-10)

NA-Abbau

Die Metabolisierung von Noradrenalin erfolgt über verschiedene Wege (siehe Abb. 2) (16; 50; 55).

- a) In den adrenergen Nervenendungen wird Noradrenalin durch intramitochondriale Monoamino-Oxidase (MAO) oxidiert oder desaminiert und dann durch Catechol-o-Methyltransferase (COMT) in Vanillinmandelsäure (VMS) umgebaut.
- b) Zirkulierendes Noradrenalin wird zuerst durch O-Methylierung zu Normmetanephrin und dann durch MAO zu 3-Methoxy-4-hydroxymandelsäurealdehyd desaminiert.

Die folgende Oxidation führt zum Endprodukt VMS.

Diese katabolen Prozesse erfolgen größtenteils in der Leber und sind mitbestimmend für die Eliminationsgeschwindigkeit.

1.1.2 Noradrenalinkinetik

Im Ruhezustand besteht eine elektrostatische Abstoßung zwischen Vesikeloberfläche und Innenseite der Plasmamembran der Nervenzellen. Sobald ein Aktionspotential bei der Membranen durch Kationen (wahrscheinlich Ca^{++}) aufgehoben wird, kommt es zur Verschmelzung der membranennahen Vesikel mit der Plasmamembran und zur exozytischen Freisetzung des Vesikelinhalts.

Der Freisetzungsmechanismus wird durch die freigesetzte Substanz selbst beeinflusst. Das präsynaptische Nervenende besitzt Autorezeptoren (ALFA-2-REZEPTOREN), die bei Erregung durch Noradrenalin eine Hemmung der Noradrenalinexocytose auslösen. Das Erfolgsorgan wird damit vor einem Übermaß an Überträgersubstanz geschützt (48).

Die Catecholamine liegen bei physiologischem pH-Wert als Zwitterionen vor (48):

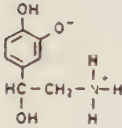


Abb. 3

Der Stickstoff lagert ein Proton an und wird vierbindig und positiv geladen. Die m-Hydroxy-Gruppe liegt in dissoziierter Form vor und ist negativ geladen. Diese Ladungen bestimmen die Anlagerung des Moleküls an die adrenerge Rezeptoren.

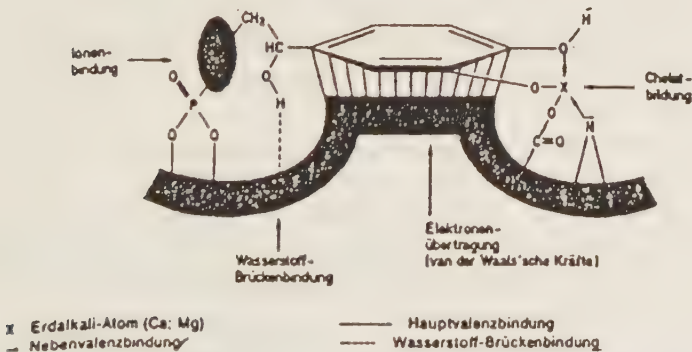


Abb. 4 Schema eines hypothetischen ALFA-Rezeptors und der Bindung eines Noradrenalin-Moleküls

(Aus Gustav Kuschinsky und Heinz Lüllmann "Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie", Georg Thieme Verlag 1981, S. 69, Abb. 2.20)

Hierbei wird das positiv geladene Stickstoffatom durch elektrostatische Kräfte an ein negativ geladenes saures Molekül gebunden. Die beiden Hydroxy-Gruppen gehen über Kationen eine Chelatbindung mit dem Rezeptormolekül ein. Zusätzlich bilden sich eine Wasserstoffbrücke und apolare Wechselwirkungen (van der Waals-Kräfte) (siehe Abb. 4).

Man unterscheidet 2 Typen von adrenergen Rezeptoren: ALFA- und β -Rezeptoren. Wenn ein Catecholamin keinen Substituenten an Stickstoff besitzt, wie z.B. Noradrenalin, reagiert es ausschließlich mit den ALFA- und β_1 -Rezeptoren. Ist dagegen ein größerer Substituent am Stickstoff vorhanden, steht die Reaktion mit den β_2 -Rezeptoren im Vordergrund (48).

Das freigesetzte Noradrenalin verteilt sich durch Diffusion. Nur ein kleiner Teil erreicht die Plasmamembran der Erfolgszelle und wird vorübergehend gebunden.

Der größte Anteil wird von den freisetzenden Neuronen wieder aufgenommen (neuronal Aufnahme) und z.B. wieder in den synaptischen Vesikel gespeichert (48). Der Rest wird durch die Kapillaren abtransportiert oder enzymatisch abgebaut oder aber auch in den Intrazellulärraum der Effektorzelle aufgenommen (extraneuronale Aufnahme) und dort metabolisiert.

Diese Vorgänge befinden sich in einem Fließgleichgewicht. Verschiedene Substanzen, wie z.B. die trizyklische Antidepressiva, können in die Noradrenalinelimination eingreifen und somit den Tonus der noradrenergen Erregungsübertragung verändern. Man unterscheidet 2 Phasen der Elimination:

- a) eine schnelle Eliminationsphase und
- b) eine langsame Eliminationsphase.

Nach Untersuchungen an Patienten mit autonomer Insuffizienz und pharmakologischer Beeinflussung durch Desipramin oder Cortisol, das die extraneuronale Aufnahme hemmt,

stellte sich die vordergründige Bedeutung der neuronalen Aufnahme für die NA-Elimination aus dem synaptischen Spalt heraus ($> 90 \%$). Die extraneuronale Aufnahme erwies sich dagegen als unbedeutend (26). Die Annahme, daß für die schnelle Eliminationsphase die neuronale Aufnahme verantwortlich ist, wird durch Untersuchungen mit Desmethyl-Imipramin (DMI) deutlich (26).

1.1.3 Physiologische Funktionen von Noradrenalin

Im Gegensatz zu den systemischen Wirkungen von Adrenalin (bedingt durch seine humorale Verteilung) übt der Neurotransmitter Noradrenalin eine lokal begrenzte Wirkung aus. Zum Beispiel dort, wo eine Funktion an die augenblickliche Situation durch gesteigerte Tätigkeit der verantwortlichen Nervenfasern angepaßt werden soll (48).

Tab. 1 (Aus Löffler, Petrides, Weiß, Harper:
"Physiologische Chemie", Springer Verlag 1979,
S. 624, Tabelle 22-3)

Zusammenstellung der wichtigsten Wirkungen der Catecholamine

Organ	Wirkung	Adrenalin	Noradrenalin	Rezeptor
Herz	Zunahme d. Frequenz	+++	+++	β_1
	Zunahme d. Kontraktilität	+++	+++	β_1
Coronargefäße	Dilatation	+++	+++	β
Skelettmuskel	Dilatation d. Blutgefäße	+++	-	β
Baucheingeweide, Lungen, Nieren, Haut	Constriktion der Blutgefäße	-	+++	
Schweißdrüsen	Sekretion	+	+++	
Leber, Muskel	Glykogenolyse	++++	+	β
Fettgewebe	Lipolyse	+++	+++	β
Endokrines Pankreas	Hemmung d. Insulinsekr.	++++	++++	
	Stimulierung d. Insulinsekr.	+	+	β

Stoffwechseleffekte

Die Anregung des Stoffwechsels (vorwiegend jedoch durch Adrenalin über β -Rezeptoren) führt zu einer Bereitstellung von Stoffwechselsubstraten (Glucose 1-Phosphat, freie Fettsäuren) im Blut (Glycogenolyse, Lipolyse).

Gefäßsystem

Hier wirkt vornehmlich Noradrenalin über ALFA-Rezeptoren. Es kommt zu einer Verminderung der Permeabilität der Gefäßendothelien (antiallergischer Effekt) und zu einer allgemeinen Vasokonstriktion, die zu einem Anstieg des Blutdrucks führt. Die blutdrucksteigernde Wirkung von Noradrenalin führt über Aktivierung der arteriellen Barorezeptoren zu einer reflektorischen Bradykardie, die die herzbeschleunigende Wirkung überlagert. Den zirkulierenden Catecholaminen kommt nur eine relativ geringe Bedeutung bei der kardiovaskularen Anpassung zu, im Gegensatz zu ihrer wichtigen Rolle bei der metabolischen Anpassung (vgl. Stoffwechseleffekte).

Membraneffekte

Zu den Membraneffekten zählen die Hyperpolarisation glatter Muskelzellen (relative Abnahme der K^+ -Leitfähigkeit bewirkt Erschlaffung z.B. der Darmmuskulatur), sowie die Depolarisation glatter Muskelzellen (relative Zunahme der Na^+ -Leitfähigkeit führt zu Steigerung der Frequenz der Aktionspotentiale und Tonuszunahme z.B. Arteriolen), die durch Änderung der Membranpermeabilität am Erfolgsorgan ausgelöst werden und durch Interaktion von Noradrenalin mit seinem Rezeptor eine Zunahme von intrazellulärem

3'5' zyklischen Adenosin-Monophosphat (3'5'- 2C-AMP) "second messenger" bewirken. Dieser Aktionsmechanismus wird hauptsächlich im Zusammenhang mit β -Rezeptoren diskutiert.

Herz

Am Herzen bzw. dessen Schrittmacherzellen wird die relativ überhöhte K^+ -Leitfähigkeit während der Diastole gesenkt, woraus eine Frequenzsteigerung resultiert (positiv chronotrop). Außerdem wird die Plateauphase der Aktionspotentiale des Myokards verlängert, was eine Verbesserung der elektromechanischen Kopplung (positiv inotrop) mit sich bringt. Kontraktionskraft der Vorhof- und Kammermuskulatur wird gesteigert, wobei die Systolendauer verkürzt werden kann, und die Erregbarkeit erhöht wird (positiv bathotrop).

Sämtliche Effekte werden über β_1 -Rezeptoren vermittelt (48).

1.2 Antidepressiva und Noradenalinstoffwechsel

Mehrere Autoren beschäftigten sich mit der Frage der Beeinflussung der NA Kinetik durch trizyklische Antidepressiva.

Esler untersuchte (26) die Wirkung einer einmaligen oralen Dosis von 125 mg Desipramin auf

- 1) Plasmaclearance (NA Eliminationsrate aus dem Plasma)
- 2) Spillover (NA Freisetzungsrates ins Plasma)
- 3) Plasmakonzentration

Die Spilloverrate, sowie die Plasmaclearance von Noradrenalin wurde in diesem Fall um ca. 20 % gesenkt, so daß

die NA-Plasmakonzentration unverändert blieb. Die Kurve der NA-Plasmaelimination zeigt einen biexponentiellen Verlauf.

Man unterscheidet

1. eine schnelle Eliminationsphase, die maßgeblich von der neuronalen Aufnahme abhängt und
2. eine langsame Eliminationsphase, welche durch andere metabolischen Faktoren bestimmt wird.

Der gemeinsame Effekt vieler AD zeigte sich nach Messungen der Noradrenalin-Metaboliten im Urin in einer Verminderung der Gesamtumsatzrate von NA, die sich wiederum in der Verminderung der Urinmetaboliten widerspiegeln soll.

Die Beeinflussung der Noradrenalinkinetik durch trizyklische Antidepressiva wurde in verschiedenen Versuchsansätzen geprüft:

1. Versuche mit Rattenhirnsynaptosomen (in Dichtegradientenzentrifugation gewonnene präsynaptische Endigungen mit Mitochondrien und postsynaptischen Membran), um den Effekt von AD auf die Akkumulation von radioaktiv markierten ^{14}C -Serotonin und 3-H-Noradrenalin zu untersuchen (56).
2. Versuche an Thrombozyten, die als Modell für serotonerge Neuronen dienen aufgrund des ähnlichen Serotonin Aufnahmemechanismus (62).

3. Indirekte Untersuchungen an Menschen sind

1. der Tyramin-Pressor-Test zur Messung der Wiederaufnahme Hemmung von NA (33). Tyramin verursacht durch NA Freisetzung aus den adrenergen Nervenendigungen eine Blutdrucksteigerung, die der freigesetzten NA Menge proportional sein dürfte. Da Antidepressiva die Fähigkeit besitzen, die neuronale

Aufnahme von Tyramin ebenso zu hemmen, bewirken sie eine verminderte NA-Freisetzung und folglich eine verminderte RR-Steigerung oder anders betrachtet, man braucht eine größere Menge Tyramin um dieselbe RR-Steigerung zu erzielen.

2. der "Noradrenalin-Pressor-Test. Hier wird die notwendige Menge NA gemessen, um eine Erhöhung des systolischen Blutdrucks um 30 mm Hg zu erreichen (32).
3. der "Phenylepinephrin-Pressor-Test". Bei diesem Test wird gemessen, wieviel Phenylepinephrin notwendig ist, um eine RR-Erhöhung von 30 mm Hg zu erreichen. Da Phenylepinephrin keine bedeutende Wirkung auf die NA Aufnahme zu haben scheint und ein direkter Alfa-Adrenorezeptoren Agonist ist (39), kann man dadurch die Wirkung der alfa-adrenergen Rezeptoren messen (19).

Andere Methoden sind Messungen der Ausscheidungsrate von NA und seiner Metaboliten (26) und gaschromatographische Messungen zur Bestimmung der Plasmakonzentration der Pharmaka (42), wie auch Messungen von radioaktiv markierten NA, das intravenös infundiert wird.

Dadurch kann man Plasmakonzentration des Pharmakons errechnen, wie auch nach Erreichen eines Fließgleichgewichts die Freisetzungsrate des endogenen NA und Clearance desselben aus dem Plasma (24).

Amitriptylin (Laroxyl ^R / Saroten ^R)

Amitriptylin (Abb. 5) ist ein Dibenzocylloheptadien-Derivat und ein am häufigsten verwendetes Antidepressivum.

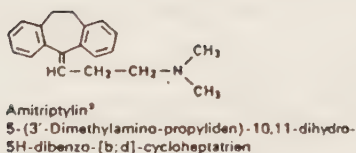


Abb. 5 Amitriptylin

Nach Untersuchungen der Gewebeverteilung in Kaninchen konzentriert sich Amitriptylin besonders in Lungen, Nieren, Gehirn, Milz und Herz (69).

Außer Nortriptylin sind auch die anderen Metabolite des Amitriptylins pharmakologisch aktiv. Die meisten Metabolite haben einen schwächeren Hemmeffekt auf die Serotonin-Aufnahme als das tertiäre Amin.

Die Fähigkeit zur NA Aufnahmehemmung "in vitro" ist fast gleich für alle Metabolite mit Ausnahme von Nortriptylin, das fast 10mal aktiver ist, und Amitripty-N-oxid, das sich gänzlich inaktiv zeigt.

Auch "in vitro" bleibt Nortriptylin der stärkste NA Aufnahmehemmer, wobei trans-10-Hydroxynortriptylin und 10-Hydroxynortriptylin fast genauso aktiv sind.

Amitriptylin zeigt die stärksten anticholinerge Eigenschaften, Nortriptylin ist 4mal und 10-Hydroxyamin 6- bis 7mal schwächer. Alle anderen Metaboliten sind mehr als 10mal schwächer (38).

Sowohl Amitriptylin wie auch Nortriptylin sind lipophil. Primär verteilen sie sich in den Gewebedepots. Nur ein kleiner Teil verbleibt im Blut. Der gebundene Anteil wird langsam freigesetzt.

Amitriptylin und Nortriptylin haben eine lange Halbwertszeit (2; 12; 43), so daß sich eine einzige tägliche Dosis von 150 mg zur Erhaltung einer Steady-State Plasmakonzentration als ausreichend erwies. Allerdings ist zu bemerken, daß der pharmakologische Effekt nicht unbedingt dem Plasmaspiegel proportional ist (4; 5; 29).

Die pharmakodynamische Halbwertszeit ($Pd\ 1/2$) von Nortriptylin und Amitriptylin korreliert signifikant mit deren pharmakokinetischer Halbwertszeit. Eine negative Korrelation besteht zwischen pharmakodynamischer Halbwertszeit und Plasmaclearance von Nortriptylin. Die mittlere kinetische Halbwertszeit von Nortriptylin beträgt nach Ghose 38,9 h und 37,7 h für Amitriptylin.

Die mittlere pharmakodynamische Halbwertszeit ist dagegen länger als 135 h nach der letzten Dosis Amitriptylin (32).

1.3 Fragestellung

Zur Erfassung der pharmakologischen Wirkung der tryzyklischen Antidepressiva beim Menschen verwendete man verschiedene Meßmethoden. Der Tyramin-Pressor-Test zeigte sich als bedingt brauchbarer Test zur Erfassung der Wiederaufnahmehemmung von Noradrenalin (33).

Dieser Test hat einige Mängel. Es wurde nachgewiesen, daß Tyramin über eine Konzentration von 30 $\mu\text{g/kg}$ keine weitere Noradrenalin-Freisetzung mehr bewirkt (73), so daß bei höheren Dosierungen keine direkte Beziehung zu dem freigesetzten Noradrenalin mehr besteht.

Um die pharmakologische Wirkung von Amitriptylin beim Menschen in Beziehung auf die Wiederaufnahmehemmung für Noradrenalin in der Peripherie zu bestimmen, infundierten wir Noradrenalin selbst.

Es galt zu überprüfen, in welchem Ausmaß Amitriptylin die Eliminationsgeschwindigkeit von zugeführtem Noradrenalin aus dem Blut verändert, denn die Eliminationsrate von Noradrenalin aus dem Plasma wird weitgehend durch dessen Wiederaufnahme in die Nervenendigungen bestimmt.

Eine weitere Frage war, ob diese Veränderung mit den Plasmaspiegeln von Amitriptylin und dessen Hauptmetabolit Nortriptylin in Zusammenhang stehen, und wie lange solche Veränderungen nach einmaliger Gabe des Medikaments anhalten.

Als nächstes galt zu überprüfen, inwieweit durch Einmalgabe von Amitriptylin basale Noradrenalinwerte verändert werden, wie auch physiologische Parameter, wie Blutdruck und Puls. Vor allem war zu untersuchen, bei welchen NoradrenalinKonzentrationen vor und nach Gabe des Antidepressivums deutliche hämodynamische Effekte zu sehen sind, da daraus Rückschlüsse auf medikamentös bedingte Veränderungen adrenerger Regulationsmechanismen erwartet werden können.

Man erhoffte sich Erkenntnisse über einige periphere Effekte des Pharmakons zu gewinnen, die bedingt auf das Zentralnervensystem (Z.N.S.) übertragen werden können. Von Interesse war auch die Dauer der Wirkung, die schon von einigen Autoren als länger als bisher angenommen, beschrieben worden ist (31; 56).

2. Die Methoden

2.1 Die Versuchspersonen

Die Versuchspersonen wurden anhand zweier Fragebögen (siehe Anhang) nach ihren psychischem und physischem Zustand befragt.

Elektroenzephalographische, elektrokardiographische Röntgen- und Laboruntersuchungen wurden zum Ausschluß bisher nicht bekannter Erkrankungen durchgeführt. Bei Probandinnen wurde eine Schwangerschaft ausgeschlossen. Die Probanden erhielten für ihre Mitarbeit eine Entschädigung. Ausreichende Information über den Versuchsablauf und schriftliche Einverständniserklärung waren immer Voraussetzung.

2.2 Untersuchungsablauf

2.2.1 Behandlung und Zeitplan

Die Probanden erschienen morgens nüchtern zur Untersuchung; diese erfolgte an liegenden Versuchspersonen. Eine Noradrenalindauerinfusion in steigenden Dosen (1/ μ g, 2/ μ g bis 8/ μ g) für jeweils 10 Minuten wurde solange durchgeführt bis ein Blutdruckanstieg von mehr als 30 mm/Hg erreicht war.

Dieser Infusionstest wurde am ersten Tag (Tag 0) durchgeführt. Am Abend desselben Tages erhielten die Probanden um 21 Uhr 50 mg Amitriptylin, 12 Stunden später (Tag 1) wie auch nach 21 Tagen (Tag 21) wurde der gleiche Test wiederholt.

2.2.2 Der Noradrenalininfusionstest

Um 8.30 Uhr bekamen die Probanden an beiden Armen venöse Zugänge. Wir verwendeten Medikat 1.30 mm o.D. x 45 mm (Sherwood Medikat Argyle) oder bei kollapsgefährdeten Venen Butterfly LEM 19 G - 1.10 oder LEM 21 G - 0,80 (Labormed).

Die Zugänge wurden durch 0,9 % NaCl isotone Kochsalzlösung (0,9 % Braun-Fresenius) + 1 Ampulle Vetren 200 (Promonta) via Perfusor (Braun) gespült und offengehalten. Zur Bestimmung der Adrenalin- und NoradrenalinKonzentration wurden in 10minütigen Abständen jeweils 10 ml Blut abgenommen und sofort ins Eis gelegt. Für die Abnahme verwendeten wir Li-Heparinat Monovetten (Sarstedt) mit je 100/ug Gluthation versehen.

Die erste Blutabnahme erfolgte 30 Minuten nach dem Legen der Zugänge. Anschließend wurde am rechten Arm eine Infusion von Arterenol (Noradrenalin Hoechst Lös. 1:1000) in 500 ml NaCl (Braun Fresenius) durchgeführt. Die anfängliche Infusionsrate betrug 1/ug Noradrenalin/min, welches einer Infusionsgeschwindigkeit von 15 ml/h entspricht.

Man erhöhte die Infusionsgeschwindigkeit alle 10 Minuten um die Infusionsrate von 1/ug/min bis zu einer Endgeschwindigkeit von 8/ug/min.

Gleichzeitig wurde alle 10 Minuten Blut abgenommen. Wenn bei einer Infusionsrate von 8/ug/min kein Blutdruck-Anstieg von über 30 mm/Hg erreicht wurde, brach man den Versuch ab, um mögliche unangenehme Nebenwirkungen zu vermeiden.

Puls und Blutdruck wurden fortlaufend festgehalten. Wir verwendeten zur Pulsmessung ein Pulszeichengerät S&Diascope D S 5215, das an das EKG-Gerät (Schwarzer CS 3000)

angeschlossen wurde. Man maß Blutdruck und Puls automatisch alle zwei Minuten.

Die Blutdruckkontrolle erfolgte mit einem Infraton Tensiomat der Firma Bouche nach Befestigung eines Koroktow Mikrophons am linken Arm des Patienten. Darüber wurde eine Manschette mit Verbindung zum Meßgerät gestülpt.

2.3 Labormethoden

2.3.1 Die Bestimmung des Plasmaspiegels von Noradrenalin und Adrenalin

Diese Bestimmung erfolgte mit Hochdruckflüssigkeitschromatographie und elektrochemischer Detektion (37).

Berechnung der Noradrenalin-Clearance und der Noradrenalin-Spilloverrate.

Wir berechnen Clearance und Spilloverrate nach den Angaben von Esler und Grimm (25; 35).

$$\text{Noradrenalin-clearance} = \frac{\text{NA-Infusionsrate}}{\text{NA-Steady-State minus NA-Basal}}$$

$$\text{Noradrenalin Spillover} = \text{NA-Basalwert} \times \text{NA-Clearance}.$$

2.3.2 Bestimmung des Plasmaspiegels von Amitriptylin und Nortriptylin

Die Bestimmung erfolgte zu den Tagen 1 und 21. Wir verwendeten das Extraktionsverfahren mit Hexan nach Kuß (47).

1 ml Plasma	
+ 100 ng Agedal	
+ 1 ml 2m NaHCO ₃ -Lösung	
+ 6 ml Hexan	schütteln und zentrifugieren
+ 1 ml 0,1n H ₂ SO ₄	schütteln und zentrifugieren
+ 1 ml 5n NaOH-Lösung	
+ 2 ml Hexan	schütteln und zentrifugieren
eindampfen bis zur Trockenheit	
lösen in Lösungsmittel	
alles einspritzen	

hplc

Integrator

Ergebnis

Abb. 6 Extraktionsverfahren

(Aus J.P. Chromatographie, 1981, 204: S. 349)

2.4 Statistische Auswertung

Intraindividuelle und interindividuelle Unterschiede wurden mit dem gepaarten T-Test oder dem ungepaarten T-Test berechnet.

Korrelationen wurden mit Hilfe der linearen Regressionsanalyse ermittelt und die Veränderungen über die Zeit bei Mehrfachmessungen mittels Zwei-Weg-Varianzanalyse mit Meßwiederholungen über Gruppe und Zeit bewertet.

3. Ergebnisse

3.1 Beschreibung der Versuchspersonen

Bei den Versuchspersonen handelt es sich um 12 Probanden, 4 Männer und 8 Frauen in einem Alter von 31, 16 $\pm$ 6 Jahren (27 bis 45 Jahren).

Die Probanden wiesen sowohl keine körperlichen Erkrankungen als auch keine vorliegenden Gemütskrankungen auf. Einer der Probanden, bei dem sich ein Diabetes Mellitus herausstellte, wurde ersetzt.

Die Tabelle 2 zeigt Alter, Größe und Gewicht der Versuchspersonen.

Tabelle 2

Proband Nr.	Alter	Gewicht	Größe
1	29 J.	51 Kg	162 cm
2	29 J.	63 Kg	165 cm
3	34 J.	87 Kg	177 cm
4	45 J.	90 Kg	192 cm
5	34 J.	63 Kg	170 cm
6	28 J.	66 Kg	170 cm
7	30 J.	65 Kg	170 cm
8	32 J.	75 Kg	176 cm
9	28 J.	65 Kg	165 cm
10	28 J.	95 Kg	196 cm
11	27 J.	51 Kg	165 cm
12	30 J.	55 Kg	159 cm
Mittelwerte	31,16 J.	68,83 Kg	172,5 cm

3.1.1 Physiologische Variable und kinetische Größen

In Tabelle 3 werden die Mittelwerte der Veränderungen von verschiedenen, bei den Probanden gemessenen Parametern, aufgeführt. Blutdruck und Puls weisen an den Meßtagen vor und nach Einnahme von Amitriptylin keine wesentlichen Veränderungen auf.

Die Noradrenalin-Basalwerte zeigen am Tag 21 eine signifikante Abnahme im Vergleich zu den Werten am Tag 0 ($p = 0,041$). Die Basalwerte am Tag 1 zeigen dagegen keinen signifikanten Unterschied zu den Werten vor Gabe des Antidepressivums. Keinen statistisch signifikanten Unterschied findet man am Tag 0, 1 und 21 bei der Noradrenalin-konzentration, bei der ein Blutdruckanstieg von 30 mm/Hg zu erreichen ist. Eine Anstiegstendenz ist aber zwischen Tag 1 und Tag 21 vorhanden ($p = 0,058$). Die Spilloverrate von Noradrenalin nimmt 24 h nach Einnahme des Pharmakons signifikant ab ($p = 0,013$). Eine weitere signifikante Abnahme ist bis zum Tag 21 feststellbar ($p = 0,018$). Ein ähnliches Verhalten weist die Noradrenalin-Clearance auf. Sie nimmt vom Tag 0, Tag 1 ($p < 0,01$) bis zum Tag 21 ($p < 0,01$) signifikant ab.

Tag 0 Ausgangswerte vor Gabe von Amitriptylin
 Tag 1 Akute Wirkung von Amitriptylin (nach 24 h)
 Tag 21 Langanhaltende Wirkung von Amitriptylin (21 Tage danach)

Mittelwerte	Tag 0	Tag 1	Tag 21
Blutdruck (mm/Hg)	109,58-74,41	105,41-76,66	106,43-75,52
Puls (x^{-1})	65,07	62,3	60,9
NA-Basalwerte (pg/ml)	*231 ⁺ 81 Range 140-418	*206 ⁺ 107 R.103-470	*176 ⁺ 63 R.109-288
Konz.NA bei dem RR 30 (pg/ml)	+1638 ⁺ 884 R.706-3663	+1534 ⁺ 404 R.917-2264	+2312 ⁺ 684 R.1436-3833
Spilloverrate (/ug/min)	*1887 ⁺ 1776 R.372-3853	*1073 ⁺ 718 R.363-2458	*579 ⁺ 231 R.332-1019
Clearance (l/min)	++7,53 ⁺ 3,179 R.2,5-11,9	+5,08 ⁺ 1,62 R.2,56-8	+3,37 ⁺ 0,76 R.2,2-5
* : p = 0,041 Unterschied Tag 21 Tag 0			
p > 0,05 Unterschied Tag 1 Tag 0			
+ : p > 0,05 Unterschied Tag 0, 1 und 21			
p = 0,058 Unterschied Tag 1 Tag 21			
* : p = 0,013 Unterschied Tag 1 Tag 0			
p = 0,018 Unterschied Tag 21 Tag 0			
++ : p < 0,01 Unterschied Tag 1 Tag 0			
p < 0,01 Unterschied Tag 21 Tag 0			

3.2 Akutwirkung des Antidepressivums

3.2.1 Physiologische Variablen

In Abb. 7 werden die Noradrenalin-Basalwerte am Tage 0 und am Tag 1 verglichen.

Die Werte zeigen, daß 24 h nach Einnahme von Amitriptylin kein signifikanter Unterschied zu den Werten davor besteht ($p = 0,365$).



Abb. 7 Vergleich der Noradrenalin-Basalwerte am Tag 0 und 24 Stunden nach der Medikation

Abb. 8 stellt die Infusionsstufe von Noradrenalin, bei der ein Blutdruckanstieg von 30 mm/Hg zu erreichen ist (am Tag 0 und Tag 1), dar.

Die Infusionsstufe ist am Tag vor Amitriptylingabe deutlich höher als 24 h danach ($p = 0,00054$).

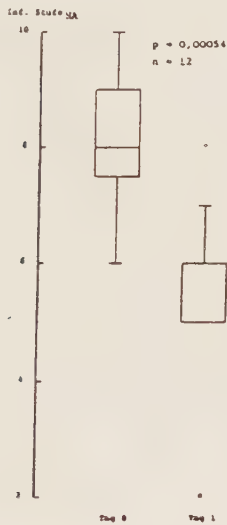


Abb. 8 Noradrenalin-Infusionsstufe am Tag 0 und Tag 1 bei einem Blutdruck von 30 mm/Hg

Abb. 9 zeigt die Konzentration Noradrenalin, bei der ein Blutdruckanstieg von 30 mm/Hg zu erreichen ist am Tag 0 (vor Einnahme von Amitriptylin) und am Tag 1 (24 h nach Einnahme von Amitriptylin).

In der Noradrenalin-konzentration am Tag vor Amitriptylin-gabe und 24 h danach ist kein signifikanter Unterschied feststellbar.



Abb. 9 Konzentration von Noradrenalin am Tag 0 und Tag 1 bei einem Blutdruckanstieg von 30 mm/Hg

3.2.2 Noradrenalinstoffwechsel

In der Abb. 10 kann man die Spilloverrate der Probanden, denen am Tag 0 und Tag 1 Amitriptylin verabreicht wurde, ablesen.

Die Spilloverrate weist eine signifikante Abnahme 24 h nach Gabe des Antidepressivums auf ($p = 0,013$).



Abb. 10 Spilloverrate der Probanden am Tag 0 und Tag 1 nach Gabe von Amitriptylin

Die Noradrenalin-Clearence am Tag 0 und am Tag 1 ist aus der Abb. 11 ersichtlich.

Es zeigt sich eine signifikante Abnahme in der Noradrenalin-Clearence von Tag 0 zu Tag 1 ($p < 0,01$).

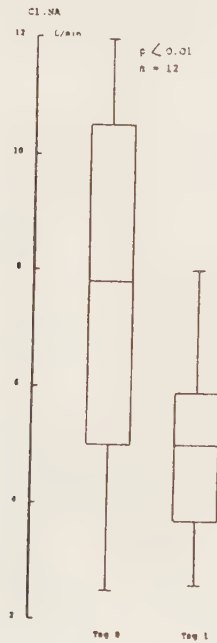


Abb. 11 Noradrenalin-Clearence vor Gabe von Amitriptylin und 24 Stunden danach

3.3 Langanhaltende Wirkung des Antidepressivums

3.3.1 Physiologische Veränderungen

Abb. 12 zeigt die Noradrenalin-Basalwerte vor und 3 Wochen nach der Einnahme von Amitriptylin.

Die Basalwerte der Noradrenalin-Konzentration nehmen 21 Tage nach Gabe von 50 mg des Pharmakons signifikant ab ($p = 0,041$).

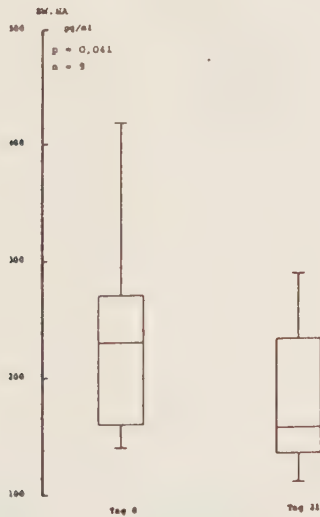


Abb. 12 Noradrenalin-Basalwerte vor und 3 Wochen nach Einnahme des Antidepressivums

In Abb. 13 ist die Infusionsstufe von Noradrenalin sichtbar, bei der ein Blutdruckanstieg von 30 mm/Hg zu erreichen ist (am Tag 0 und am Tag 21).

Aus der Abbildung geht hervor, daß die Infusionsstufe 3 Wochen nach Einnahme des Antidepressivums signifikant niedriger ist ($p = 0,012$).

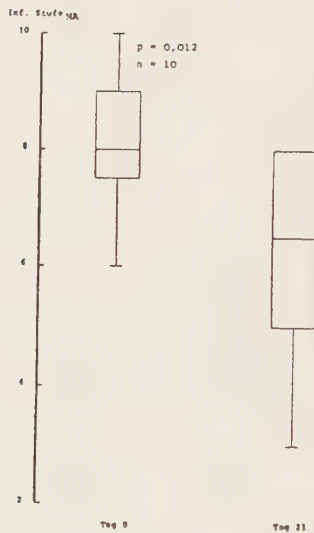


Abb. 13 Infusionsstufe von Noradrenalin bei der ein Blutdruckanstieg von 30 mm/Hg zu erreichen ist (vor und 3 Wochen nach Amitriptylineinnahme)

Die Konzentration Noradrenalin, die einen Blutdruckanstieg von 30 mm/Hg bewirkt (vor Gabe von Amitriptylin und 3 Wochen danach) ist in Abb. 14 dargestellt.

Man beobachtet eine Anstiegstendenz der NoradrenalinKonzentration zwischen Tag 0 und Tag 21 ($p = 0,058$).

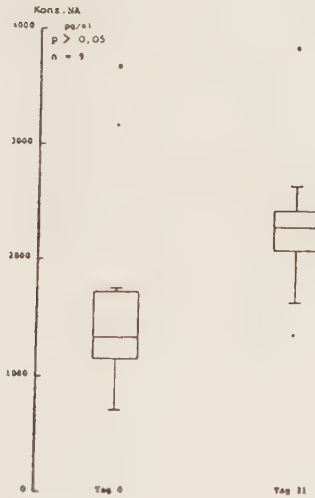


Abb. 14 Konzentration von Noradrenalin, die einen Blutdruckanstieg von 30 mm/Hg bewirkt (vor und 3 Wochen nach Medikation)

3.3.2 Noradrenalinstoffwechsel

Abb. 15 zeigt die signifikante Abnahme der Spilloverrate vom Tag 0 bis zur 3. Woche nach Einnahme von Amitriptylin ($p = 0,018$).

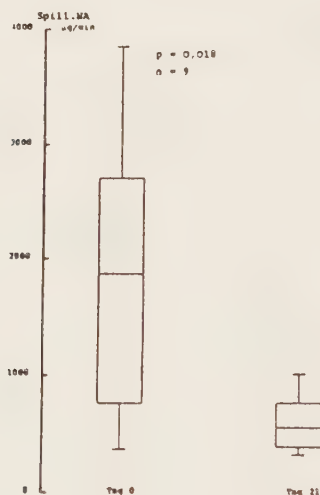


Abb. 15 Spilloverrate von Noradrenalin am Tag 0 und 3 Wochen nach Medikation

Abb. 16 vergleicht die Noradrenalin-Clearence-Werte am Tag 0 und am Tag 21.

Zu beobachten ist eine signifikante Abnahme der Clearance vom Tag 0 bis zu 3 Wochen danach ($p < 0,01$).

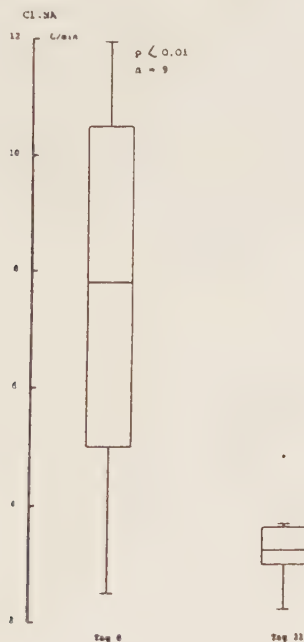


Abb. 16 Noradrenalin-Clearence-Werte vor und 21 Tage nach Einnahme von Amitriptylin

3.4 Vergleich akuter und langanhaltender Effekte

3.4.1 Physiologische Veränderungen

Abb. 17 stellt einen Vergleich zwischen den Noradrenalin-Basalwerten vom Tag 0, Tag 1 und Tag 21 auf.

Die Noradrenalin-Basalwerte am Tag 1 zeigen keinen signifikanten Unterschied zu den Werten am Tag 0 ($p = 0,365$). Signifikant niedriger sind dagegen die Werte 3 Wochen nach Einnahme von 50 mg Amitriptylin ($p = 0,041$). Kein signifikanter Unterschied besteht zwischen den Basalwerten am Tag 1 und am Tag 21.

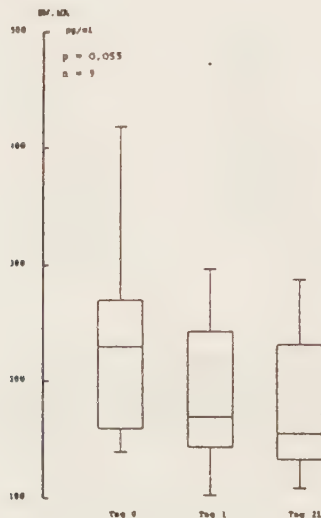


Abb. 17 Noradrenalin Basalwerte vor Medikation, 1 Tag danach und 21 Tage danach

Abb. 18 zeigt die Infusionsstufe Noradrenalin, bei der ein Blutdruckanstieg von 30 mm/Hg zu erreichen ist (am Tag 0, Tag 1 und Tag 21).

24 h nach Gabe von Amitriptylin erfolgt eine deutliche Senkung der Infusionsrate. Sie bleibt in einem Zeitraum von 3 Wochen signifikant niedriger ($p = 0,0012$). Kein signifikanter Unterschied besteht zwischen der Infusionsstufe am Tag 1 und Tag 21.

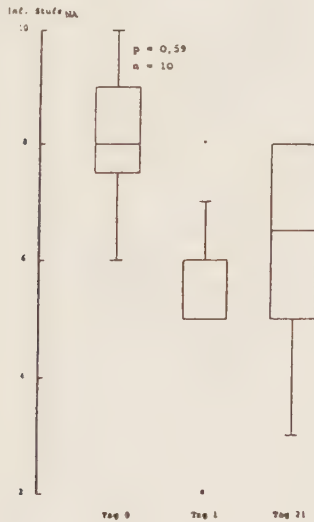


Abb. 18 Infusionsstufe Noradrenalin, die einen Blutdruckanstieg von 30 mm/Hg bewirkt (vor Medikation, 1 und 21 Tage danach)

Die Konzentration Noradrenalin, bei der ein Blutdruckanstieg von 30 mm/Hg zu erreichen ist (am Tag 0, 1 und 21) ist aus der Abb. 19 ersichtlich.

Sie zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied. Eine Anstiegstendenz ist aber zwischen Tag 0 und Tag 21 feststellbar ($p = 0,058$).

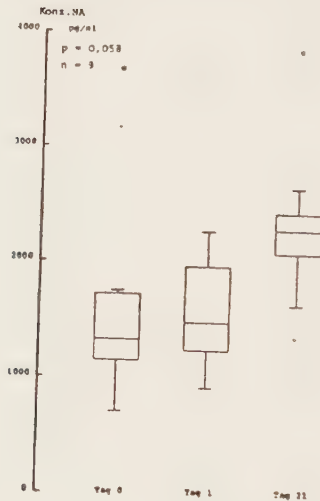


Abb. 19 Konzentration Noradrenalin, bei der ein Blutdruckanstieg von 30 mm/Hg zu erreichen ist am Tag 0, 1 und 21

Der Vergleich der Differenz der Noradrenalinkonzentration zwischen Tag 1 und Tag 0 und der Differenz der Noradrenalinkonzentration zwischen Tag 21 und Tag 0 (bei einem Blutdruckanstieg von 30 mm/Hg) ist in Abb. 20 aufgeführt.

Die Konzentrationsdifferenzen zeigen einen statistisch relevanten Unterschied ($p = 0,029$). Die Konzentration am Tag 0 weist einen deutlich größeren Unterschied zur Konzentration am Tag 21, als zu der am Tag 1, auf.

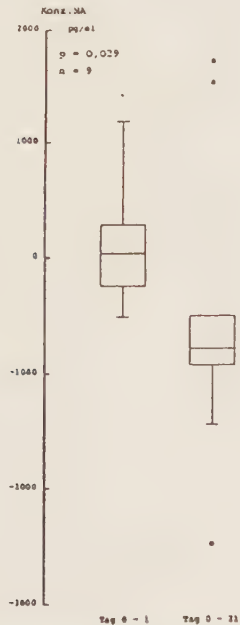


Abb. 20 Differenz der Noradrenalinkonzentration zwischen Tag 0 und Tag 1 und zwischen Tag 0 und Tag 21 (bei einem Blutdruckanstieg von 30 mm/Hg)

3.4.2 Noradrenalinstoffwechsel

Abb. 21 veranschaulicht den Unterschied der Spilloverrate der Probanden einen Tag vor, 24 h und 3 Wochen nach der Gabe von Amitriptylin.

24 h nach Einnahme von Amitriptylin ist die Spilloverrate signifikant niedriger ($p = 0,013$). Eine flachere Abnahme der Spilloverrate findet in einem weiteren Zeitraum von 3 Wochen statt ($p = 0,015$). Zwischen Spilloverrate am Tag 1 und am Tag 21 besteht ein signifikanter Unterschied ($p = 0,018$).

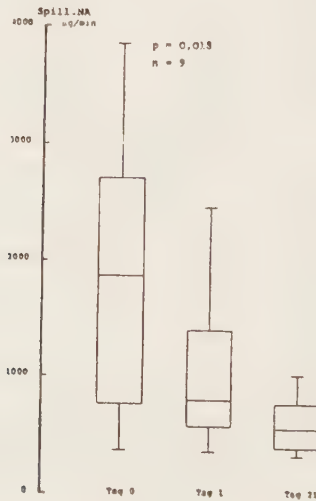


Abb. 21 Spilloverrate der Probanden vor, 24 Stunden und 3 Wochen nach der Medikation

Der signifikante Unterschied in der Differenz der Spilloverrate zwischen Tag 1 und Tag 0 und der Differenz zwischen Tag 21 und Tag 0 ($p = 0,0191$) wird in Abb. 22 verdeutlicht.

Die Spilloverrate fällt steil vom Tag 0 bis zum Tag 21 ab und weiter, aber weniger steil, von Tag 1 bis Tag 21.

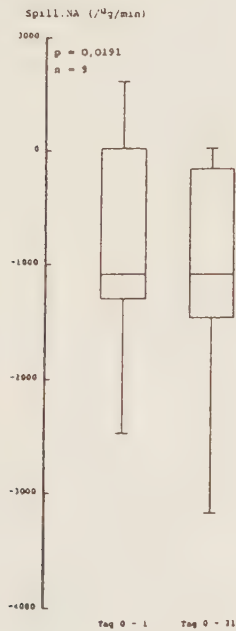


Abb. 22 Differenz der Spilloverrate zwischen Tag 1 und Tag 0 und zwischen Tag 21 und Tag 0

Abb. 23 vergleicht die Noradrenalin-Clearence der Probanden am Tag 0, 1 und 21.

Die akute Wirkung von Amitriptylin (24 h nach der Einnahme) besteht in einer Abnahme der Clearance ($p < 0,01$). Die Clearancewerte fallen weiter ab, aber flacher, bis zum Tag 21 ($p = 0,01$).

Die Clearance-Werte weisen am Tag 1 und am Tag 21 einen signifikanten Unterschied auf ($p = 0,024$).

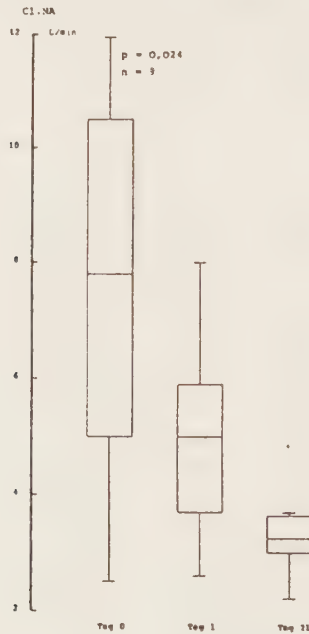


Abb. 23 Noradrenalin-Clearence der Probanden (vor, 24 Stunden nach und 21 Tage nach der Gabe von Amitriptylin)

3.5 Zusammenhang zwischen Plasmaspiegel und physiologischen Effekten und kinetischen Veränderungen des Noradrenalinstoffwechsels

Abb. 24 zeigt die Korrelation zwischen dem Nortriptylin-Plasmaspiegel am Tag 1 und der Differenz der Clearance zwischen Tag 0 und Tag 1.

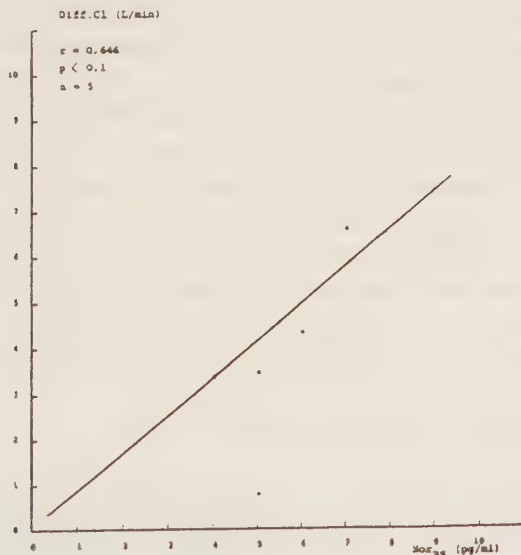


Abb. 24 Korrelation zwischen Nortriptylin-Plasmaspiegel am Tag 1 und Differenz der Clearance vor und 1 Tag nach Medikation

Es besteht ein Zusammenhang zwischen dem Nortriptylin-Plasmaspiegel am Tag 1 und der Differenz der Clearance zwischen Tag 0 und Tag 1 ($p < 0,1$).

Einem höheren Nortriptylin-Plasmaspiegel am Tag 1 entspricht eine niedrigere Clearance am Tag 1.

Keine signifikante Korrelation konnten wir zwischen Nortriptylin Plasmaspiegel und den Spillover am Tag 21 ($p > 0,1$) sowie der Konzentration Noradrenalin, die eine Blutdruckerhöhung von 30 mm/Hg bewirkt am Tag 1 und 21 ($p > 0,1$) feststellen.

Amitriptylinplasmaspiegel

Der Amitriptylinplasmaspiegel hat keinen signifikanten Einfluß auf die Noradrenalin-Clearance sowohl am Tag 1 wie auch am Tag 21 ($p > 0,1$). Auch zur Differenz der Clearance und zu der Konzentration Noradrenalin, die notwendig ist, um den Blutdruck über 30 mm/Hg ansteigen zu lassen, konnten wir keine signifikante Korrelation feststellen ($p > 0,1$).

Ebenfalls keine Korrelation besteht zwischen der Differenz der Spilloverrate und dem Amitriptylinplasmaspiegel am Tag 1.

Korrelation Clearance-Infusionsstufe

Keine signifikante Korrelation besteht zwischen Noradrenalin-Clearance der Probanden und Infusionsstufe, bei dem der Blutdruck über 30 mm/Hg ansteigt (sowohl am Tag 0 wie auch am Tag 1 und 21).

Abb. 25 setzt die Noradrenalin-Clearance der Probanden und der Differenz der Clearance zwischen Tag 0 und Tag 1 in Beziehung.

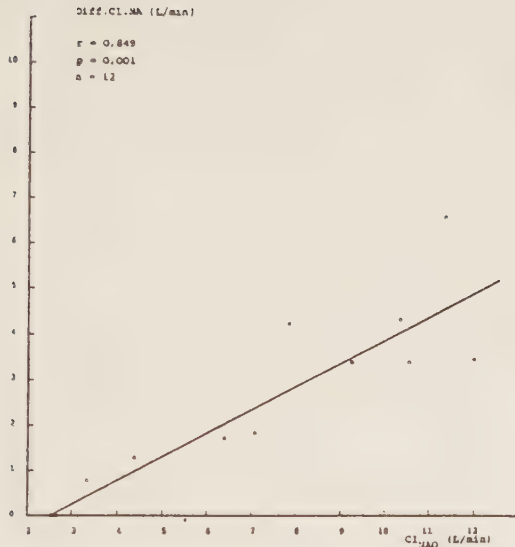


Abb. 25 Korrelation zwischen Noradrenalin-Clearence der Versuchspersonen (Tag 0) und Differenz der Clearance zwischen Tag 0 und Tag 1

Eine signifikante Korrelation besteht zwischen der Noradrenalin-Clearence der Probanden am Tag 0 und der Differenz der Clearance zwischen Tag 0 und Tag 1 ($p = 0,001$). Erhöhte Clearance-Werte am Tag 0 entsprechen höheren Differenzen der Clearance zwischen Tag 0 und Tag 1.

Abb. 26 stellt das Verhältnis der Noradrenalin-Clearance am Tag 0 und die Differenz der Clearance zwischen Tag 0 und Tag 21 dar. Die Korrelation ist signifikant ($p < 0,001$).

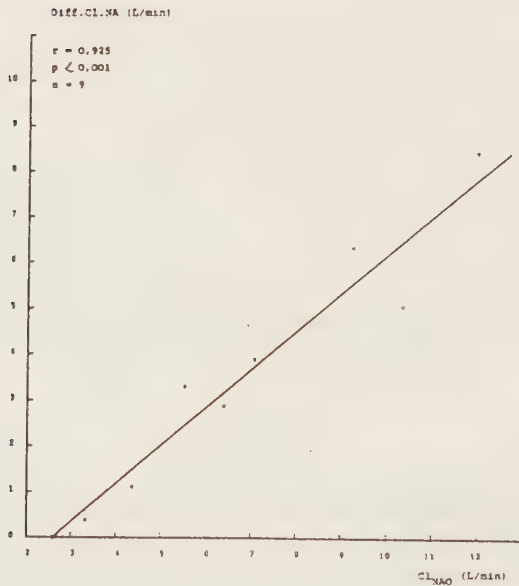


Abb. 26 Korrelation zwischen Noradrenalin-Clearance am Tag 0 und Differenz der Clearance vor und 24 Stunden nach Medikation

3.6 Behandlungsunabhängige Regulation des Noradenalin-stoffwechsels

Abb. 27 zeigt die signifikante Korrelation zwischen Spilloverrate und Clearance am Tag 0 ($p = 0,001$).

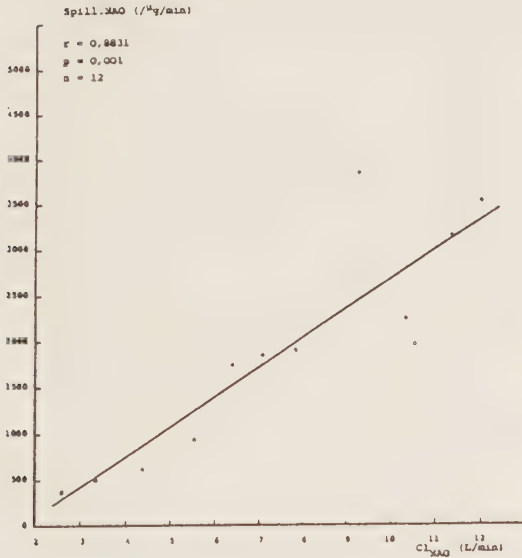


Abb. 27 Korrelation zwischen Spilloverrate und Clearance vor Medikation

Bei steigender Spilloverrate erfährt auch die Clearance einen Anstieg und umgekehrt.

Abb. 28 beschreibt die Korrelation der Noradrenalin-Spilloverrate der Probanden am Tag 21 und der Clearance am Tag 0.

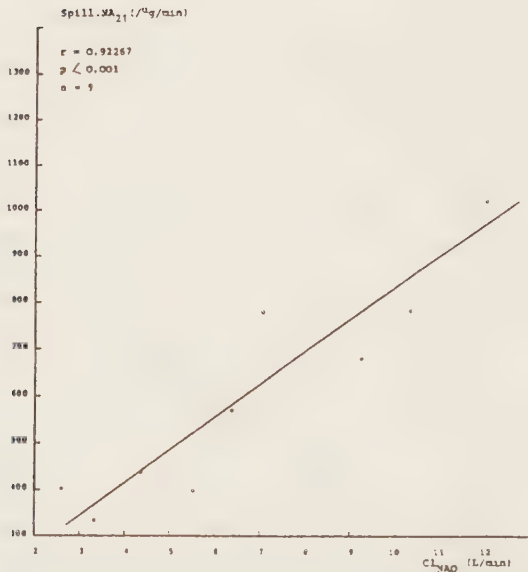


Abb. 28 Korrelation zwischen Noradrenalin-Spilloverrate 21 Tage nach Einnahme von Amitriptylin und Clearance vor Medikation

Es besteht eine signifikante Korrelation ($p < 0.001$) zwischen Spilloverrate am Tag 21 und Clearance am Tag 0. Bei den Probanden mit einer höheren Clearance an Tag 0 zeigt sich auch an Tag 21 eine höhere Spilloverrate.

Abb. 29 stellt die Korrelation zwischen Spilloverrate und der Konzentration Noradrenalin, bei der ein Blutdruckanstieg von 30 mm/Hg erreicht wird, dar.

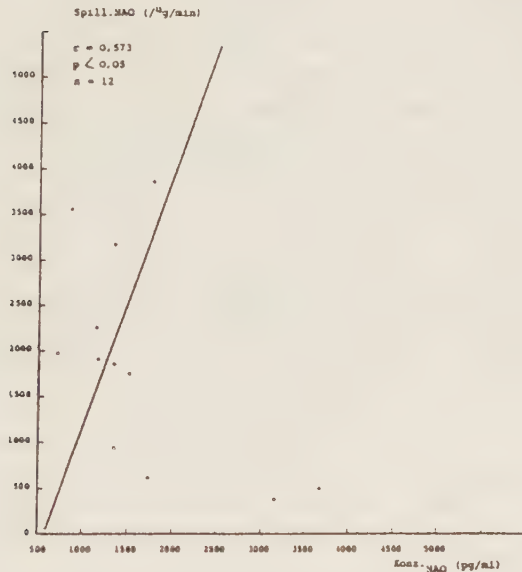


Abb. 29 Korrelation zwischen Spilloverrate und Konzentration am Tag 0 (bei einem Blutdruckanstieg von 30 mm/Hg)

Die Spilloverrate am Tag 0 korreliert signifikant ($p < 0,05$) mit der Konzentration Noradrenalin, bei der am Tag 0 ein Blutdruckanstieg von 30 mm/Hg erreicht wurde.

Alter der Probanden

Das Alter der Probanden scheint keinen statistisch relevanten Einfluß auf keinen der von uns untersuchten Parameter zu haben. Wir konnten keine Korrelation zu den Noradrenalin-Basalwerten am Tag 1 ($p > 0,05$) feststellen.

Auch auf Clearance der Probanden am Tag 0 und auf die Konzentration Noradrenalin, bei der ein Blutdruckanstieg von über 30 mm/Hg erreicht wird, konnte kein signifikanter Einfluß des Alters festgestellt werden.

Konzentration Noradrenalin

Die Konzentration Noradrenalin, bei der der Blutdruck über 30 mm/Hg ansteigt, zeigt keine signifikante Korrelation mit der Infusionsstufe, bei der dieser Blutdruck gemessen wird.

4. Diskussion

4.1 Methodik

Die therapeutische Wirkung von Amitriptylin in der Behandlung depressiver Syndrome scheint unbestritten zu sein. Die klinische Wirkung des Amitriptylins wurde in Zusammenhang gebracht mit dessen Fähigkeit, die Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin in die präsynaptischen Nervenendigungen zu hemmen und so zu einer verbesserten Erregungsübertragung beizutragen. Um diese pharmakologische Wirkung zu erfassen, bediente man sich direkter und indirekter Untersuchungsmethoden.

Direkte Untersuchungsmethoden sind z.B. Versuche mit Rattenhirnsynaptosomen und Thrombozyten. Indirekte Untersuchungsmethoden sind z.B. der Tyramin-Pressor-Test (19), Noradrenalin-Pressor-Test (20), Phenylepinephrin-Pressor-Test (19).

Diese Modelle sind jedoch in ihrer Aussagefähigkeit nicht unbestritten. Einerseits fand man als gravierenden Mangel die Begrenztheit der Versuchsmodelle "in vitro", die physiologische und biochemische Einflüsse "in vivo" und Unterschiede zwischen Tier und Mensch außer acht lassen. Andererseits erlauben die Untersuchungen am Menschen nur indirekte Rückschlüsse und vernachlässigen interindividuelle Unterschiede im basalen Plasmaspiegel des Neurotransmitters und in der Antwortbereitschaft auf die Testpharmaka.

Trotz dieser Schwierigkeiten galt der "Tyramin-Pressor-Test" als geeigneter Test zu quantitativer Erfassung der Wiederaufnahmehemmung von Noradrenalin (33). Untersuchungen mit dem Tyramin-Pressor-Test zeigen, daß die therapeutische Wirkung des Antidepressivums nicht unbedingt mit dem Ausmaß der Wiederaufnahmehemmung in Verbindung stehen muß (19).

Veränderungen in der Sensivität und Zahl der prä- und postsynaptischen Monoaminorezeptoren scheinen davon maßgeblich beteiligt zu sein (66). Solche Veränderungen können mit dem Tyramin-Pressor-Test nicht erfaßt werden, bzw. Änderungen der Blutdruckantwort wurden veränderten NoradrenalinKonzentrationen zugeschrieben und nicht möglicherweise veränderter Rezeptorenempfindlichkeit.

In dieser Untersuchung wurde Noradrenalin selbst infundiert und die korrespondierenden Konzentrationen im Plasma gemessen (35; 61). Außerdem untersuchten wir den Anstieg des systolischen Blutdruckes von 30 mm/Hg vor und nach der einmaligen oralen Einnahme von 50 mg Amitriptylin in Abhängigkeit der zugeführten Noradrenalinmenge und der entsprechenden Plasmakonzentrationen.

Die Noradrenalin-Plasma-Eliminationsgeschwindigkeit bei höheren oder niedrigeren Infusionsraten blieb gleich, so daß ein Einfluß der Noradrenalininfusion selbst auf die von uns untersuchten Parameter, wie bereits andere Unter-

suchungen zeigen, nicht wahrscheinlich ist (7; 24; 28; 35; 61). So waren z.B. die Noradrenalin-Plasma-Clearence-Raten sowohl bei niedrigen, wie auch bei hohen Infusionsraten intraindividuell gleich, was auf eine weitgehende Unabhängigkeit der Noradrenalin-Plasma-Clearence von der NoradrenalinKonzentration in dem untersuchten Bereich hinweist.

Es wäre natürlich denkbar, daß die Noradrenalin-Infusion die endogene Noradrenalinfreisetzung vermindert. Dann müßten die Noradrenalin-Clearence-Werte entsprechend korrigiert werden (7; 61), was in unserer Untersuchung jedoch nicht notwendig war.

Die Halbwertszeit von exogen zugeführtem Noradrenalin beträgt $2 \pm 0,7$ min. Stabile Noradrenalin Fließgleichgewichtswerte (steady-state) als Resultate von Spillover und Clearence werden bei Noradrenalininfusionstesten mit Sicherheit innerhalb von 10 min. erreicht (7; 27; 35; 61). Dies ist Voraussetzung um Noradrenalin-Plasma-Clearence und Noradrenalinfreisetzung in das Plasma einfach zu berechnen (27) ohne auf komplizierte kinetische Modelle (7) zurückgreifen zu müssen.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

Konstanz der Noradrenalinplasmakonzentration als Resultate aus Freisetzung und Eliminationsrate unter Behandlung mit Antidepressiva.

Die Plasmakonzentration Noradrenalins ist das Ergebnis zwei miteinander konkurrierender Prozesse. Einerseits die Freisetzung des Neurotransmitters ins Plasma und andererseits die Entfernung von Noradrenalin aus dem Plasma.

Wie aus der graphischen Darstellung (Abb. 27, 28) ersichtlich, korrelieren beide Prozesse so, daß einer Erhöhung der Spilloverrate auch eine Erhöhung der Plasmaclearance entspricht. Das Ergebnis ist ein konstanter Plasmaspiegel. Mehrere Prozesse sind für die Eliminierung des Noradrenalins aus dem Plasma verantwortlich:

1. Neuronale Wiederaufnahme in die synaptischen Nervenendigungen.
2. Extraneuronale Aufnahme z.B. an den Gefäßendothelien.
3. Metabolische Prozesse (46).

Die Eliminierungskurve zeigt einen biexponentiellen Verlauf. Man unterscheidet eine schnelle und eine langsame Komponente. An der schnellen Komponente ist die neuronale Aufnahme maßgeblich beteiligt, das zusammen mit der Spilloverrate eine der Angriffspunkte der trizyklischen Antidepressiva darstellt. Für die langsame Komponente sind andere Prozesse verantwortlich, wobei die extraneuronale Aufnahme von großer Wichtigkeit zu sein scheint (25; 26).

Interessant ist die Feststellung, daß die Konstanz in der Noradrenalinplasmakonzentration als Resultante aus Spilloverrate und Eliminationsrate aus dem Plasma auch unter Antidepressivabehandlung bestehen bleibt (26).

Die Senkung der Noradrenalin-Basalwerte nach 21 Tagen.

Die Mechanismen sind zu diskutieren, warum die Noradrenalin-Basalwerte 21 Tage nach Einnahme von Amitriptylin signifikant niedriger sind. 24 h nach Einnahme des Antidepressivums ist dagegen noch keine signifikante Erniedrigung der Werte meßbar.

Die Senkung des basalen Noradrenalinplasmaspiegels wurde auch von anderen Autoren bei Patienten unter vierwöchiger Amitriptylin-Behandlung festgestellt (20). Eine Er-

klärung dafür könnte in der Verminderung der Impulsrate des sympathischen Nervensystems unter Amitriptylin-Behandlung liegen (49). Die Einzeldosis von 50 mg Amitriptylin scheint demnach eine Verminderung des Sympathikotonus über 3 Wochen zu bewirken.

Schwächere Wirkung der NoradrenalinKonzentration auf den Blutdruck 21 Tage nach Einnahme von Amitriptylin.

Ein anderes Ergebnis unserer Untersuchung ist, daß die NoradrenalinKonzentration, die notwendig ist, um denselben Blutdruckanstieg zu erzielen, 24 h nach Antidepressivagabe unverändert bleibt. 21 Tage nach der Medikation war dagegen die dazu notwendige NoradrenalinKonzentration höher.

Es ist zu diskutieren, ob sich eine Hyposensitivität entsprechender Noradrenalinrezeptoren einstellt (65).

Vorausgesetzt, daß wir diese Ergebnisse auf das Zentralnervensystem übertragen können, fügen sie sich in die Theorien ein, welche als hauptsächlichster Effekt der trizyklischen Antidepressiva, die langsame Entwicklung der Subsensitivität zentraler adrenerger Rezeptoren, beschreiben (70, 71).

Erhöhung der Menge Noradrenalin, die einen Blutdruckanstieg von 30 mm/Hg bewirkt, in Abhängigkeit von der Freisetzungsrate.

Man beschrieb in mehreren Arbeiten die selbstregulierende Wirkung der Catecholamine auf die eigenen Rezeptoren. Infolge eines Überangebots an Noradrenalin entwickelt sich eine sogenannte Hyposensitivität der Rezeptoren (15; 64). Davis stellte in seinen Untersuchungen an Phäochro-

mocytom erkrankten Patienten fest, daß eine umgekehrte Proportionalität zwischen Noradrenalinplasmakonzentration und Anzahl der ALFA-Adrenorezeptoren, sowie der Blutdruckantwort auf intravenös infundiertes exogenes Noradrenalin, die durch diese Rezeptoren gesteuert wird (22), besteht.

In unserer Untersuchung fanden wir eine Korrelation zwischen Noradrenalinfreisetzungsrates und der Menge Noradrenalin, die notwendig ist, um einen Blutdruckanstieg von 30 mm/Hg zu erreichen (siehe Abb. 29). Anders ausgedrückt, brauchen wir bei einer erhöhten Freisetzungsrates und folgender erhöhter Plasmakonzentration des endogenen Noradrenalins, eine größere Menge exogenen Neurotransmitters, um dieselbe Testantwort zu erreichen, so daß man mit Davis an eine Hyposensitivität, bzw. Verringerung der ALFA-Adrenorezeptoren mit der damit verbundenen Verminderung der Testantwort denken kann.

Wirkungsdauer von Amitriptylin.

Verschiedene Autoren setzten in früheren Arbeiten voraus, daß die Wirkung der Antidepressiva in einer Zeit von 2 Tagen bis 2 Wochen schon vollkommen abgeklungen sei (36; 51; 67). Ghose berichtet, daß eine pharmakodynamische Wirkung von Amitriptylin noch 228 bis 300 h nach Absetzen des Pharmakons feststellbar war, während schon 84 h danach keine meßbare Menge der tertiären und sekundären Amine im Plasma vorhanden waren (31).

In anderen Arbeiten wird dagegen eine längere Wirkung der trizyklischen Antidepressiva beschrieben. Bei Untersuchungen der Serotoninaufnahmehemmung am Rattenhirnsynaptosome und Thrombozyten durch trizyklische Antidepressiva stellte man fest, daß die Erholungsphase von der Wiederaufnahmehemmung viel langsamer verlief, als an-

genommen wurde. Ein Abklingen der pharmakologischen Wirkung erfolgte bei mehreren Versuchen erst nach 3 - 4 Wochen (56).

Wenn man bedenkt, daß die Therapie mit trizyklischen Antidepressiva mit mehreren unerwünschten Nebeneffekten verbunden ist, besonders diejenigen kardiovaskulären Ursprungs (27; 34), ist es von großer Wichtigkeit, Erkenntnisse über die Dauer ihrer Wirkung zu gewinnen, um sie zu vermeiden oder so gering wie möglich zu halten. In unserer Untersuchung verwenden wir, wie Ghose (37), die periphere Noradrenalinwiederaufnahmehemmung als Maß für die pharmakodynamische Wirkung der Antidepressiva. Im Gegensatz zu Ghose infundierten wir aber in unserem Test nicht Tyramin, das in höheren Dosen keine weitere Noradrenalinfreisetzung und dadurch eine Verfälschung der Ergebnisse bewirkt, sondern Noradrenalin selbst.

Eine einzelne 50 mg Dosis Saroten zeigt folgende Effekte, die nach drei Wochen noch meßbar sind:

- Die Infusionsstufe Noradrenalins, bei der ein Blutdruckanstieg von 30 mm/Hg erreicht wurde, bleibt nach 21 Tagen niedriger, was auf das Weiterbestehen der Wiederaufnahmehemmung hinweist.
- Die Abnahme von Spilloverrate und Clearance über diesen Zeitraum. Diese Abnahme wird in der dritten Woche schwächer als 24 h nach Einnahme des Antidepressivums, was auf eine langsam abklingende Wirkung hinweist.
- Die nach 3 Wochen festgestellte Erniedrigung der Basalwerte von Noradrenalin.

Nortriptylin-Plasmaspiegel und Differenz der Clearance vor und nach Einnahme des Antidepressivums

In unserer Untersuchung zeigt sich, daß ein schwacher Zusammenhang zwischen Nortriptylin-Plasmaspiegel ($p = 0,1$ und $0,05$) und der Differenz der Clearance vor und 24 h nach Einnahme von Amitriptylin (siehe Abb. 24) besteht. Die Abnahme der Noradrenalin-Clearance darf als Maß für die Wiederaufnahmehemmung gelten (31).

Der Plasmaspiegel von Amitriptylin, der ein schwacher Noradrenalin-aufnahmehemmer ist, zeigt, im Gegensatz zu dem Nortriptylinplasmaspiegel keine Korrelation mit der Differenz der Clearance vor und nach Gabe des Pharmakons ($p = 0,1$).

5. Zusammenfassung

Berichtet wird über die Ergebnisse einer Untersuchung an 12 Probanden: 4 Männer und 8 Frauen.

Man infundierte den Untersuchungspersonen eine bestimmte Noradrenalinmenge pro Zeiteinheit. Aufgrund von Parametern, wie Menge des zugeführten Noradrenalins, Konzentration desselben im Blut, Wirkung auf Blutdruck und Puls vor und nach Gabe von 50 mg Amitriptylin, versuchte man Aufschluß über die Wirkung des Antidepressivums auf periphere noradrenerge Neurone zu gewinnen.

Dabei stellte sich heraus:

- Freisetzung und Eliminationsrate von Noradrenalin korrelieren so, daß der Plasmaspiegel konstant bleibt.

- Die Noradrenalinbasalwerte zeigten 21 Tage nach Einnahme des Antidepressivums eine signifikante Abnahme. Diese Abnahme und der Anstieg der NoradrenalinKonzentration, um nach 21 Tagen dieselbe Wirkung auf den Blutdruck zu erzielen wie vor Amitriptylingabe, könnte auf eine Verminderung der allgemeinen Impulsrate des sympathischen Nervensystems unter der Medikation zurückzuführen sein (49) und eine verminderte Empfindlichkeit der postsynaptischen α -Rezeptoren zeigen.
- Die Spilloverrate und die Konzentration Noradrenalin, die am Tag 0 notwendig ist, um eine Blutdruckerhöhung von 30 mm/Hg zu bewirken, korrelieren signifikant. Das stützt die Annahme einer sich entwickelnden Hyposensitivität der Adrenorezeptoren auf ein Noradrenalinüberangebot (15; 22; 64).
- Die Wirkung des Pharmakons auf Parameter, wie Spillover, Clearance, Infusionsstufe, Noradrenalinbasalwerte erstreckte sich über einen Zeitraum von 21 Tagen, also länger als bisher angenommen (36; 51; 67).
- Nortriptylin zeigte einen schwachen Zusammenhang mit der Differenz der Clearance, vor und 24 h nach der Medikation.

6. Literatur

- 1) Aghajanian, G.K., Cedarbaum, I.M., Wang, R.Y.: Evidence for norepinephrine-mediated collateral inhibition of locus coeruleus neurons. *Brain.res* 136, 570-577, Puerto Rico 1977.
- 2) Alexanderson, B.: Pharmacokinetics of nortriptyline in man after single and multiple oral doses: the predictability of steady-state plasma concentrations from single-dose plasma level data. *Eur.J.Clin.Pharmacol.* 4, 82-91, 1972.
- 3) Anden, N.E., Grabowska, M., Stroembom, U.: Different alpha-adrenoreceptors in the central nervous system mediating biochemical and functional effects of clonidine and receptor blocking agents. *Naunyn. Schmiedeberg's Arch.Pharmacol.* 292, 43-52, 1976.
- 4) Ariens, E.J.: Drug levels in the target tissue and effect. *Clin.Pharmacol.Ther.* 16, 155-75, 1974.
- 5) Azarnoff, D.L.: Application of blood level data to clinical trials. *Clin.Pharmacol.Ther.* 16, 183-188, 1974.
- 6) Banki, C.M., Vojnik, M.: Effect of intravenous infusion of Amitriptyline on total blood Serotonin content. *Eur.J. Clin.Pharmacol.* 13, 259-262, 1978.
- 7) Beretta-Piccoli, C., Weidmann, P.: Total Plasma Clearance of infused norepinephrine in Non-Azotemic Diabetes Mellitus. *Klin. Wochenschr.* 60, 555-560, 1982.
- 8) Berger, P.A., Barchas, J.D.: Psychopharmacology. J.D. Barchas, P.A. Berger, R.D. Ciaranello and G.R. Elliot 151-173, Oxford University Press. New York, 1977.
- 9) Bergström, D.A., Keller, K.S.: In *Catecholamines: Basic and Clinical frontiers: Proceedings of the fourth international Catecholamine Symposium*. California, S. Usdin, I.J. Kopin, J. Barchas 1786-1788 Pergamon Press. New York, 1979.
- 10) Bevan, J.A.: Some bases of differences in vascular response to sympathetic activity. *Circulation Res.* 45, 161-171, 1979.

- 11) Bianchetti, M.G., Minder, I., Beretta-Piccoli, C., Meier, A., Weidmann, P.: Effects of tyramine on blood pressure and plasma catecholamines in normal and hypertensive subjects.
Klin. Wochenschr. 60, 465-470, 1982.
- 12) Braithwaite, R.A., Widoop, B.: A specific gas-chromatographic method for the measurement of "steady-state" plasma levels of amitriptyline and nortriptyline in patients.
Clin.Chim.Acta, 35, 461-72, 1971.
- 13) Braithwaite, R.A., Goulding, R., Theand, G., Bailey, J., Coppen, A.: Plasma concentration of amitriptyline and clinical response.
Lancet, 1, 1297-300, 1972.
- 14) Bunney, W.E., Davis, J.M.: Norepinephrine in depressive reactions. A review. Arch.Gen. Psychiat. 13, 483-494, 1965.
- 15) Catt, K.J., Horwood, J.P., Aguilera, Doufou, M.L.: Hormonal Regulation of peptide receptors and target cells responses. Nature 280, 109-116, 1979.
- 16) Cohen, R.A.: The Metabolism of the catecholamines (Clinical Implications). Ann.Int. Medicin 960-987, 1962.
- 17) Coppen, A., Ghose, K., Montgomery, S., Ramarao, V.A., Bailey, J., Christiansen, J., Mikkleson, P.L., van Praag, H.M., van de Poel, F., Minsker, E.J., Kozulja, V.G., Matussek, N., Jungkunz, G., Ilgersen, A.: Amitriptyline plasma-concentration and clinical effect. A World Health Organisation Collaborative Study Lancet, 1, 63-66, 1978.
- 18) Coppen, A.: The biochemistry of affective disorders. Br.J.Psychiatry, 113, 1237-1264, 1967.
- 19) Coppen, A., Wood, K.: Adrenergic and serotonergic mechanism in depression and their response to amitriptyline. Excerpta Medica 1980, Drug concentration in neuropsychiatry (Ciba Foundation Symposium 74) pp, 157-166, 1980.
- 20) Corona, G.L.: Blood Noradrenaline and 5HT Levels in depressed Women during Amitriptyline or Lithium treatment.
Psychopharmacology 77, 236-241, 1982.

- 21) Corona, G.L., Pinelli, P., Zerbi, F., Fenoglio, L., Santagostino, G., Frattini, P., Cucchi, M.L.: Amitriptyline, nortriptyline plasma levels and clinical response in women with affective disorders. *Pharmakopsychiat. Neuropsychopharmacol.* 13, 102-110, 1980.
- 22) Davies, I.B., Mathias, C.J., Sudera, D., Sever, P.S.: Agonist regulation of alpha-adrenergic receptor responses in man. *J.Cardiovasc.Pharmacol.* 4 Suppl 1, 139-5144, 1982.
- 23) De Montigny, C., Aghajanian, G.K.: Tricyclic antidepressants; long-term treatment increases responsivity of rat forebrain neurons to serotonin. *Science* 202, 1306, 1978.
- 24) Esler, M., Jackman, G., Bobik, A., Kelleher, D., Jennings, G., Leonard, P., Skews, H., Korner, P.: Determination of norepinephrine apparent release rate and clearance in humans. *Life Sci.* 25, 1461-1470, 1979.
- 25) Esler, M., Leonard, P., Jackman, G., Bobik, A., Skews, H.: Study of noradrenaline uptake and spillover to plasma in normal subjects and patients with essential hypertension. *Progr Biochem.Pharmacol.* 17, 75-83, 1980.
- 26) Esler, M., Jackman, G., Leonard, P., Skews, H., Bobik, A., Korner, P.: Effect of norepinephrine uptake blockers on norepinephrine kinetics. *Clin.Pharmacol.Ther.* 29, 12-20, 1981.
- 27) Esler, M., Turbott, J., Schwarz, R., Leonard, P., Bobik, A., Skews, H., Jackman, G.: The peripheral kinetics of norepinephrine in depressive illness. *Arch.Gen.Psychiatry.* 39, 295-300, 1982.
- 28) Fitzgerald, G.A., Hossmann, V., Hamilton, C.A., Reid, J.L., Davies, D.S., Dollery, C.T.: Interindividual variation in kinetics of infused epinephrine. *Clin.Pharmacol.Ther.* 26, 669-675.
- 29) Gibaldi, M.: Relationship between drug concentration in plasma or serum and amount of drug in body. *J.Pharmacol.Sci.* 58, 193-197, 1969.
- 30) Ghose, K., Coppen, A., Turner, P.: Autonomic actions and interactions of mianserin hydrochloride (Org. GB 94) and amitriptyline in patients with depressive illness. *Psychopharmacology*, 49, 201-204, 1976.

- 31) Ghose, K.: Decreased tyramine sensitivity after discontinuation of amitriptyline therapy. An index of pharmacodynamic half-life.
Eur.J.Clin.Pharmacol. 18, 151-157, 1980.
- 32) Ghose, K, Gupta, R., Coppen, A., Lund, J.: Antidepressant evaluation and the pharmacological actions of FG4963 in depressive patients.
Eur.J.Pharmacol. 42, 31-37, 1977.
- 33) Ghose, K., Turner, P.: Intravenous tyramine pressor response in depression.
Lancet, 1, 1317-1318, 1975.
- 34) Glassmann, A.H., Bigger, jr. J.T., Giandina, E.V., Kantor, S.S., Perel, J.M., Davies, M.: Clinical characteristics of imipramin-induced orthostatic hypotension.
Lancet 1, 468-472, 1979.
- 35) Grimm, M., Weidmann, P., Keusch, G., Meier, A., Glück, Z.: Norepinephrine clearance and pressor effect in normal and hypertensive man.
Klin.Wochenschr. 58, 1175-1181, 1980.
- 36) Hallstrom, C.O., Ress, W.L., Pare, C.M., Trenchard, A., Turner, P.: Platelet uptake of 5-hydroxytryptamine and dopamine in depression.
Postgrad.Med.J. 52, 40-46, 1976.
- 37) Hjendel, P., Deleshep, M., Kahn, T.: Determination of Plasma Cathecholamines by high Performance Liquid Chromatography with electrochemical Detection. Comparison with a Radioenzymatic Method Life Science. Vol 25 pp, 131-138, 1979.
- 38) Hyttel, J., Christensen, A.V., Fjalland, B.: Neuropharmacological Properties of Amitriptyline, Nortriptyline and their Metabolites.
Acta.Pharmacol.Toxicol. 47, 53-57, 1980.
- 39) Innes, I.R., Nickerson, M.: Drugs acting on postganglionic adrenergic nerve endings and structures innervated by them.
In Goodman, L.S.; Gilman, A. (eds)
The pharmacological basis of therapeutics 4th.
Macmillan New York 478-523, 1965.
- 40) Iversen, L.L.: Inhibition of noradrenaline uptake by drugs.
J.Pharmacol. 17, 62-64, 1965.

- 41) Iversen, L.L., Mackey, A.V.P.: Pharmacodynamic of anti-depressants and antimanic drugs, in: Paykel, E.S., Coppen, A. (eds) Psychopharmacology of affective disorders, a British Association of Psychopharmacology Monograph Oxford University Oxford p. 60, 1978.
- 42) Jorgensen, A.: A gas chromatographic method for the determination of amitriptyline and nortriptyline in human serum.
Acta.Pharmacol.Toxicol. 36, 79-90, 1975.
- 43) Jorgensen, A., Staehr, P.: Biological half-life of amitriptyline.
J.Pharm.Pharmacol. 28, 62-64, 1986.
- 44) Jungkunz, G., Kuss, H.J.: On the relationship of nortriptyline: amitriptyline ratio to clinical improvement of amitriptyline treated depressive patients.
Pharmakopsychiatr.Neuropsychopharmakol. 13, 111-116, 1980.
- 45) Kobinger, W.: Catapres as a Tool for evaluation of cardiovascular regulating system in CNS, in: Juliens, S., Esler, M. editors: The nervous system in arterial hypertension.
Springfield III, Charles C. Thomas, pp. 430-436, 1976.
- 46) Kopin, I.J.: Biochemical assesment of ppheripheral adrenergic activity in Paton, D.M. editor: The release of catecholamines from adrenergie neurons.
Oxford, Pergamon Press pp. 355-372, 1979.
- 47) Kuss, H.J., Feistenauer, E.: Quantitativie Highperformance liquid Chromatographic. Assay for the Determination of Maprotiline and Oxoprotiline in Human Plasma.
J.Chromatogr. 204, 349-353, 1981.
- 48) Kuschinski, G.: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, 9. Auflage, pp. 61-73, Georg Thieme, Stuttgart, New York 1981.
- 49) Lake, C.R., Ziegler, M.G., Kopin, I.J.: Use of plasma Norepinephrine for evaluation of symphathetic neuronal function in man.
Life.Sci. 18, 1315-1325, 1976.
- 50) Löffler, Petrides, Weiss, Harper: Physiologische Chemie, 2. Aufl., 624-625, Springer, Heidelberg, New York, 1979.

- 51) Meltzer, H.Y., Arora, R.C., Baber, R., Tricou, B.J.: Serotonin uptake in blood platelets of psychiatric patients. Arch.Gen.Psychiatry. 38, 1322-1326, 1981.
- 52) Minnemann, K.P., Dibner, M.D., Wolfe, B.B., Molinoff, P.B.: beta1- and beta2-Adrenergic receptors in rat cerebral cortex are independently regulated. Science, 204, 866-868, 1979.
- 53) Mishra, R., Janowsky, A., Sulser, F.: Subsensitivity of the norepinephrine receptor-coupled adenylate cyclase system in brain; effects of nisoxetine versus fluoxetine. Eur.J.Pharmacol. 60, 379-382, 1979.
- 54) Mishra, R., Leith, N.J., Steranka, L., Sulser, F.: The noradrenaline receptor coupled adenylate cyclase system in Brain. Lack of modification by changes in the availability of serotonin. Naunyn Schmiedebergs Arch.Pharmacol. 316, 218-224, 1981.
- 55) Morley, E.: The Adrenergic System and Sympathomimetic Amines. Advanc.Pharmacol. 3, 167-266, 1964.
- 56) Ross Svante, B., Aberg-Wistedt, A.: Inhibitors of Serotonin and Noradrenalin uptake in Human Plasma after Withdrawal of Zimelidine and Clomipramine Treatment. Psychopharmacology 79, 298-303, 1983.
- 57) Rodbell, M.: The role of hormone receptors and GTP-regulatory proteins in membrane transductions. Nature 284, 17-22, 1980.
- 58) Sarai, K., Frazer, A., Brunswick, D., Mendels, J.: Desmethylinipramine-induced decrease in beta-adrenergic receptor binding in rat cerebral cortex. Biochem.Pharmacol. 27, 2179-2181, 1978.
- 59) Schildkraut, J.J.: The catecholamine hypothesis of affective disorders. A Review of supporting evidence. |h
Am.I.Psychiat. 122, 509-522, 1965.
- 60) Schubert, J., Nybaeck, H., Sedvall, G.: Effect of antidepressant drugs on accumulation and disappearance of monoamines formed in vivo from labelled precursors in mouse brain. J.Pharm.Pharmacol. 22, 136-139, 1970.

- 61) Silverberg, A.B., Shah, D.S., Haymond, M.W., Cryer, P.E.:
Norepinephrine: Hormone and Neurotransmitter in Man.
Am.J.Physiol. 234, 252-256, 1978.
- 62) Sneddon, J.M.: Blood platelets as a model for monoamine containing neurones.
Prog.Neurobiol. 1, 151-198, 1973.
- 63) Sporn, J.R., Harden, T.K., Wolfe, B.B., Molinoff, P.B.:
beta-Adrenergic receptor involvement in 6-hydroxydopamine induced supersensitivity in rat cerebral cortex.
Science, 194, 624-626, 1976.
- 64) Sulser, F.: New perspectives on the mode of action of antidepressant drugs.
Trends in Neuroscience pp. 92-94, 1979.
- 65) Sulser, F., Vetulani, J., Mobley, P.L.: Mode of action of antidepressant drugs.
Biochem.Pharmacol. 27, 257-261, 1978.
- 66) Svennson, T.H.: Recent advances in the Treatment of Depression, Proceedings of an International Symposium Corfu, Greece.
Acta.Psychiatr.Scand.(suppl) 290, 1-477, 1981.
- 67) Tuomisto, J., Tukiainen, E.: Decreased uptake of 5-hydroxytryptamine in blood platelets from depressed patients.
Nature, 262, 596-598, 1976.
- 68) U'Prichard, D.C., Snyder, S.H.: 3H-Catecholamine binding to alpha-receptors in rat brain: enhancement by reserpine.
Eur.J.Pharmacol. 51, 145-155, 1978.
- 69) Urban und Schwarzenberg: Klinische Pharmakologie und Pharmakotherapie, Hrsg. Paul Kümmerle, 3. Auflage 458, München, Berlin, Wien, 1976.
- 70) Vetulani, J., Stawarz, R.J., Dingell, J.V., Sulser, F.: A possible common mechanism of action of antidepressant treatments: reduction in the sensitivity of the noradrenergic cyclic AMP generating system in the rat limbic forebrain.
Naunyn Schmiedbergs Arch.Pharmacol. 293, 109-114, 1976.
- 71) Wolfe, B.B., Harden, T.K., Sporn, J.R., Molinoff, P.B.: Presynaptic modulation of beta adrenergic receptors in rat cerebral cortex after treatment with antidepressants.
J.Pharmacol.Exp.Ther. 207, 446-457, 1978.

- 72) Yamori, Y.: Interaction of neural and nonneural factors in the pathogenesis of spontaneous hypertension in Julius, S., Esler, M., Murray, D. eds.: The nervous system in arterial hypertension. Charles C. Thomas Publisher 17-43, Springfield Ill, 1976.
- 73) Ziegler, M.G., Lake, C.R., Kogin, I.J.: The sympathetic nervous system defect in primary orthostatic hypertension. Engl.J.Med. 296, 293-297, 1977.
- 74) Ziegler, V.E., Co, B.T., Taylor, JR.: Amitriptyline plasma levels and therapeutic response. Clin.Pharmacol.Ther. 19, 795-801, 1976.

7. Anhang

Nr.

Datum:

NORADRENALIN INFUSIONS TEST

Adressette

Bitte lesen Sie sich diesen Fragebogen aufmerksam durch, füllen Sie ihn dann nach Ihrem Wissen aus und vergessen Sie bitte nicht, auch die Einverständniserklärung zu dieser Untersuchung zu unterschreiben

Fühlen Sie sich z.Z. körperlich und seelisch wohl?

wenn nein. Welche Beschwerden haben Sie z.Z.?

ja nein

Waren Sie in letzter Zeit körperlich oder psychisch krank?

wenn ja. Worunter haben Sie gelitten?

nein ja

Gibt es in der Familie ernsthafte körperliche oder psychische Erkrankungen (Selbsttötungen, Selbstmordversuche, Sucht etc.)?

wenn ja, welche, wer (verwandtschaftliche Stellung)

nein ja

Alter: (Jahre), Gewicht (kg), Größe (cm)

Bei Frauen, wievielter Cyclustag?

Schwangerschaft? möglich sicher nicht

Heben Sie in der letzten Zeit Medikamente eingenommen (Pille)?

wenn ja, welche?

nein ja

Blatt 2 NORADRENALIN INFUSIONS TEST

Rauchen Sie?

nein ja wenn ja, wieviel?

Trinken Sie Alkohol?

nie manchmal regelmäßig Menge und Art der alk. Getränke

Heben Sie gestern Alkohol zu sich genommen?

nein ja wenn ja, was? wieviel?

Frühere Krankenhausaufenthalte?

keine	Jahr		Diagnose:	
				
				

(ev. Zusatzblatt verwenden!)

Berufliche Situation:

Sonstiges?

Über die Art und den Zweck der Untersuchung, sowie über mögliche Risiken wurde ich aufgeklärt. Ich fühle mich ausreichend informiert und erkläre mein Einverständnis an der Teilnahme.

München, den

Unterschrift

Adressette des Probanden

EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

Ich bin damit einverstanden, an der Untersuchung/Studie
.....
teilzunehmen. Über folgende Punkte wurde ich aufgeklärt und er-
kläre mein schriftliches Einverständnis.

1. Das Medikament wurde auf seine biologische Wirkung durch phar-
makologische und toxikologische Untersuchungen den Vorschrif-
ten entsprechend geprüft, wobei sich keine Bedenken gegen ei-
ne Anwendung am Menschen gezeigt haben. (Die Unterlagen zu
diesem Präparat sind beim BGA hinterlegt, entsprechend den
Vorschriften des AMG §§ 40, 41 vom August 1976).
2. Über das Ziel der Untersuchung, sowie über Wirkungen und Ne-
benwirkungen der jeweiligen verabreichten Präparate bin ich
vom Versuchsleiter aufgeklärt worden.
3. Die erforderlichen Voruntersuchungen (Blutabnahme, Blut routi-
ne-Us der Klinik, Urinuntersuchung, EKG und wenn erforderlich
EEG) sowie körperliche Untersuchung und Anamnese dürfen nicht
länger als 1 Woche zurückliegen.
4. Mindestens 14 Tage vor der Untersuchung zum obigen Untersu-
chungsbeginn dürfen keine Medikamente eingenommen worden
sein.
5. Ich versichere, daß ich dem Versuchsleiter wahrheitsgemäß
über meinen Medikamentengebrauch der letzten Monate Auskunft ge-
geben, und 24 Stunden vor der Untersuchung keinen Alkohol ge-
trunken habe. Auch habe ich den Versuchsleiter über meinen Al-
kohol- und Nikotinverbrauch der letzten 8 Wochen informiert,
ebenso über alle früheren Erkrankungen. Eine derzeit best-
ehende Schwangerschaft ist ausgeschlossen.

Blatt 2 EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

6. Nach ausreichender Nachtruhe am Untersuchungstag werde ich nüchtern pünktlich zum vereinbarten Zeitpunkt am Untersuchungsort erscheinen.
7. Ich wurde davon in Kenntnis gesetzt, daß die verabreichten Medikamente zu Müdigkeit und verminderter Konzentrationsfähigkeit führen können. Aktive Teilnahme am Straßenverkehr sowie Ausübung verantwortlicher Tätigkeiten sollten bis Stunden nach Versuchsbeginn, sofern nicht ausdrücklich schriftlich anders vereinbart, vermieden werden. An die Anordnungen des Versuchsleiters habe ich mich unbedingt zu halten.
8. Mir ist bekannt, daß ich die Möglichkeit habe, bis 24 Stunden nach Versuchsende in der Klinik zu verbleiben.
9. Der Ablauf der Untersuchungen und die sich daraus ergebenden Anforderungen wurden mir mitgeteilt.
10. Gemäß den Bestimmungen des AMG vom August 1976 besteht eine Probandenversicherung, der Versicherungsschutz gilt nur, wenn ich mich bei einer etwaigen anderen medizinischen Behandlung - außerhalb der klinischen Prüfung - nur im Einvernehmen mit dem mich behandelnden Prüfarzt unterziehe. Es kann in seltenen Fällen vorkommen, daß eine klinische Prüfung gesundheitliche Beeinträchtigungen oder gar Gesundheitsschäden nach sich zieht. Sollten sich bei mir Anzeichen dafür ergeben, bin ich verpflichtet, diese unverzüglich zu melden. Der Versicherungsschutz würde sonst erlöschen.
11. Sonderbestimmungen

München, den

.....
(ärztlicher Versuchsleiter)

.....
(Proband)

Danksagung

Für die Überlassung des Themas und die Unterstützung und Hilfeleistung bei der Durchführung dieser Arbeit möchte ich mich bei Herrn Dr. G. Jungkunz herzlich bedanken.

Desgleichen gilt mein Dank den Probanden, die mir diese Dissertation ermöglicht haben.

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre hiermit ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Die Arbeit wurde bisher keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt und auch noch nicht veröffentlicht.

Lebenslauf

Geboren: 03. Juni 1958 in Bologna/Italien

Schulbesuch: Liceo Ginnasio Statale "Giulio Cesare",
Rimini

Abitur: 26. Juli 1977

Studium: Zahnmedizin an der Ludwig-Maximilians-
Universität München

Staatsexamen: 1. August 1984

Approbation als
Zahnarzt: 24. August 1984

Fachausbildung: Fachausbildung Oralchirurgie
Von Oktober 1984 bis Februar 1987 an
der Klinik und Poliklinik für Kiefer-
chirurgie der Universität München
Seit März 1987 weitere Ausbildung bei
einer Praxis in München

